


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

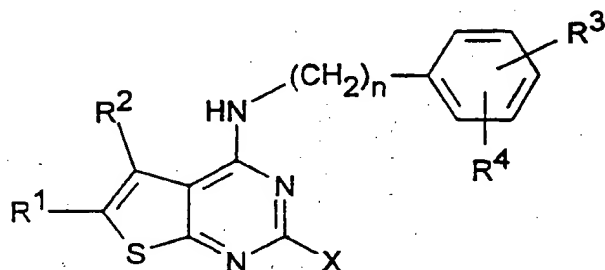
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 495/04, A61K 31/505, 31/38 //</b> <b>(C07D 495/04, 333:00, 239:00) (C07D 495/04, 333:00, 239:00, 221:00)</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/17668</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>30. April 1998 (30.04.98)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/05530</b>  (22) Internationales Anmeldedatum: <b>8. Oktober 1997 (08.10.97)</b>  (30) Prioritätsdaten: 196 44 228.1                      24. Oktober 1996 (24.10.96)                      DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</b>  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). SCHELLING, Pierre [DE/DE]; Bordenbergweg 17, D-64367 Mühlthal (DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürerstrasse 10, D-63322 Rödermark (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE).</b>  (74) Gemeinsamer Vertreter: <b>MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</b>		(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: <b>THIENOPYRIMIDINE WITH PHOSPHODIESTERASE V INHIBITING EFFECT</b>  (54) Bezeichnung: <b>THIENOPYRIMIDINE MIT PDE V INHIBIERENDER WIRKUNG</b>  (57) Abstract <p>The invention relates to thienopyrimidine of the formula (I) as well as to their physiologically acceptable salts, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X and n have the meaning cited in Claim 1. Said compounds exhibit a phosphodiesterase V inhibition and can be used in the treatment of cardiovascular diseases and for the treatment and/or therapy potency disorders.</p> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Zusammenfassung          Thienopyrimidine der Formel (I) sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung und können zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen eingesetzt werden.</p>		

## THIENOPYRIMIDINE MIT PDE V INHIBIERENDER WIRKUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl,  $CF_3$  oder Hal, wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

20

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA, NAA' oder Hal,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

25

X einen ein- oder zweifach durch  $R^5$  substituierten 5-7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen oder einen ein- oder zweifach durch  $R^5$  substituierten 5-7-gliedrigen ungesättigten oder gesättigten isocyclischen Ring,

30

$R^5$   $COOH$ ,  $COOA$ ,  $CONH_2$ ,  $CONAA'$ ,  $CONHA$ ,  $CN$ ,  $CH_2COOH$  oder  $CH_2CH_2COOH$ ,

A, A' jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

35

- 3 -

"batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

5 Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektile Dysfunktion).

10 Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen. Diese biologische Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

15 Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

20 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

25 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung

30 a) von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, worin X einen ein- oder zweifach durch R<sup>5</sup> substituierten gesättigten 5-7-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der über N gebunden ist,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

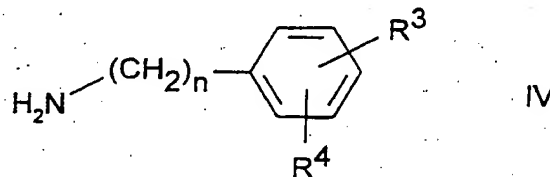
35

- 5 -

$R^1$ ,  $R^2$  und X die angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, OH,  $\text{SCH}_3$  oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

5 mit einer Verbindung der Formel IV



10 worin

$R^3$ ,  $R^4$  und n die angegebenen Bedeutungen haben,

15 umsetzt,

oder

20 c) in einer Verbindung der Formel I einen Rest  $R^3$ ,  $R^4$  und/oder X in einen anderen Rest  $R^3$ ,  $R^4$  und/oder X umwandelt, indem man einen Ester verseift oder eine Nitrogruppe reduziert,

25 und/oder daß man eine saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Base in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, L und n die bei den Formeln I, II, III, IV und V angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

30 A und A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

35 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Iso-

- 7 -

pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrroli-  
 danyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder  
 -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3-  
 oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-  
 5 , 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-  
 pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder  
 -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-  
 Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinoly, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinoly.

10

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auf-  
 treten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander  
 sind.

15

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejeni-  
 gen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten  
 Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.  
 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgen-  
 20 den Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I ent-  
 sprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel  
 I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

20

in Ia X ein- oder zweifach durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>,  
 25 CONAA', CONHA, CN, CH<sub>2</sub>COOH oder  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH substituiertes Phenyl, 1-Piperidiny  
 oder Cyclohexyl bedeuten;

25

in Ib R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA,  
 30 NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> oder Hal,  
 wobei mindestens einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer  
 ≠ H ist,

30

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

X ein- oder zweifach durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>,  
 35 CONAA', CONHA, CN, CH<sub>2</sub>COOH oder

35

- 9 -

5 wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10 In den Verbindungen der Formeln II, III und IV haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

15 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

20 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

25 Die Verbindungen der Formel I, worin X über N an das Thienopyrimidin-Ringsystem gebunden ist, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit einem unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONAA', CONHA oder CN substituierten gesättigten 5-7-gliedrigen heterocyclischen Ring umsetzt.

30 Die Ausgangsstoffe der Formeln II sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

35 Vorstufen der Verbindungen der Formel II können z.B. durch Cyclisierung und Halogenierung analog J. Med. Chem. 24, 374 (1981) hergestellt werden. Durch anschließende Umsetzung mit Arylalkylaminen erhält man die Verbindungen der Formel II.

- II -

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV erfolgt unter ähnlichen Bedingungen, betreffend die Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den NH-haltigen Heterocyclen beschrieben ist.

Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest  $R^3$  und/oder  $R^4$  in einen anderen Rest  $R^3$  und/oder  $R^4$  umzuwandeln, z.B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert oder Cyangruppen zu COOH-Gruppen hydrolysiert.

Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessig-

5 Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

10 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen finden.

20 Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, 25 von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

30 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel 35 und /oder durch Kristallisation.



- mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
5
- mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
15 2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin  
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
20 2-Chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
25
- mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;  
30
- mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

- 17 -

- mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,6-Dichlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
25 2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
30 pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
35 pyrimidin.
- Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

- 19 -

- Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Fluorbenzylamin  
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-  
10 [2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,6-Dichlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2,5-Dichlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
30 2-Chlor-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin  
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

- 21 -

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5        2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Nitrobenzylamin

mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10        2-Chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15        mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

20        2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

25        2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30        mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,6-Dichlor-4-(3-nitrobenzylamin)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

35        2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

- 23 -

2,6-Dichlor-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5        2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10        2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

15        2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

20        Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Ethylendioxybenzylamin mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25        mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

30        2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

35        2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

Analog erhält man durch Umsetzung von Piperidin-4-carbonsäureethyl-  
ester mit den unter Beispiel 1 erhaltenen 2-Chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
Derivaten, die in 4-Stellung Arylalkylamino-substituiert sind, die nachste-  
henden Verbindungen

5

1-[5-Methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

10

1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

1-[5,6-Cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

15

1-[5,6-Cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

20

1-[6-Ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester

1-[6-Chlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

25

1-[5-Chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

1-[6-Nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

30

1-[5,6-Dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

35

1-[6-Trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

- 1-[5-Methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 5 1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[5,6-Cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 10 1-[5,6-Cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[6-Ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 15 1-[6-Chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[5-Chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 20 1-[6-Nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 25 1-[5,6-Dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[6-Trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 30 1-[6-Methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[6-Methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 35

- 1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 5 1-[5,6-Cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[5,6-Cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 10 1-[6-Ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[6-Chlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 15 1-[5-Chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 20 1-[6-Nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[5,6-Dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 25 1-[6-Trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[6-Methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 30 1-[5-Methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 35 1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;



- 31 -

- 1-[5,6-Cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 5 1-[6-Ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[6-Chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 10 1-[5-Chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[6-Nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 15 1-[5,6-Dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[6-Trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 20 1-[6-Methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 25 1-[5-Methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 30 1-[5,6-Cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;
- 35 1-[5,6-Cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

1-[6-Chlor-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

1-[5-Chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

1-[6-Nitro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

1-[5,6-Dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester;

1-[6-Trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester.

### Beispiel 3

0,5 g 1-[6-Methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäureethylester wird in 70 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 30 ml 2N NaOH 4 Stunden bei 50° gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Waschen mit kaltem Wasser erhält man 1,5 g des Natriumsalzes der 1-[6-Methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure, F. 272°.

Analog erhält man aus den unter Beispiel 2 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:

1-[5-Methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;

1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure, Monohydrat, amorph (Zersetzung);

- 35 -

- 1-[5,6-Cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure, Natriumsalz, F. >250°; Kaliumsalz F. >250°;
- 5 1-[5,6-Cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 10 1-[6-Ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 15 1-[6-Chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[5-Chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure, Natriumsalz, F. >250°;
- 20 1-[6-Nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 25 1-[5,6-Dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure, Natriumsalz, amorph;
- 1-[6-Trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 30 1-[6-Methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[5-Methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 35 1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[5,6-Cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;

- 1-(5,6-Cyclohepteno-4-benzylamino-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure, F. 257°;
- 5 1-(6-Ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure, Natriumsalz, amorph;
- 10 1-(6-Chlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure;
- 15 1-(5-Chlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure;
- 20 1-(6-Nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure;
- 25 1-(5,6-Dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure;
- 30 1-(6-Trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[6-Methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 25 1-[5-Methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 30 1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure, Natriumsalz, F. 279°;
- 1-[5,6-Cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 35 1-[5,6-Cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;

- 1-[6-Chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
piperidin-4-carbonsäure;
- 5 1-[5-Chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[6-Nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
piperidin-4-carbonsäure;
- 10 1-[5,6-Dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-  
yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[6-Trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 15 1-[6-Methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
piperidin-4-carbonsäure;
- 20 1-[5-Methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 25 1-[5,6-Cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[5,6-Cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 30 1-[6-Ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[6-Chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
piperidin-4-carbonsäure;
- 35

- 1-[6-Nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 5 1-[5,6-Dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 10 1-[6-Trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 15 1-[6-Methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 20 1-[5-Methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 25 1-[5,6,7,8-Tetrahydro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 30 1-[5,6-Cyclopenteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 35 1-[5,6-Cyclohepteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[6-Ethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[6-Chlor-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[5-Chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;
- 1-[6-Nitro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure;

- aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
benzoesäuremethylester;
- 5
- aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester;
- 10
- aus 2-Amino-5-propyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-(4-Chlor-6-propyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester;
- 15
- aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester;
- 20
- aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-(4-Chlor-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
benzoesäuremethylester;
- 25
- aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-(4-Chlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester;
- 30
- aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen  
4-(4-Chlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester.

Beispiel 5

35

4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-6-propyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

5 mit 4-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

10 mit 4-(4-Chlor-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

15 mit 4-(4-Chlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

20 mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

25 mit 4-(4-Chlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester.

30 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

35



mit 4-(4-Chlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

5

mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

10

mit 4-(4-Chlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester.

15

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dimethoxy-benzylamin

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

20

4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

25

4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

30

4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

35

4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

- 49 -

Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

5            4-(4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

10           4-(4-Benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl) - benzoesäuremethylester

15           4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

20           4-(4-Benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

25           4-(4-Benzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

30           4-(4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester;

mit 4-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

35           4-(4-Benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester;

- 51 -

4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

5 mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

10 mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

15 mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

20 mit 4-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

25 mit 4-(4-Chlor-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

30 mit 4-(4-Chlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

35 mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

- 53 -

mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
benzoesäuremethylester;

5

mit 4-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
benzoesäuremethylester;

10

mit 4-(4-Chlor-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

15

mit 4-(4-Chlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
benzoesäuremethylester;

20

mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-  
yl]-benzoesäuremethylester;

25

mit 4-(4-Chlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
benzoesäuremethylester.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Nitrobenzylamin

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

35

4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
benzoesäuremethylester;

- 55 -

mit 4-(4-Chlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

5

mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

10

mit 4-(4-Chlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester.

15

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxyphenethylamin

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

20

4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

25

4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

30

4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

35

4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

- 57 -

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Ethylendioxybenzylamin

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

5           4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

10           4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

15           4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

20           4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester

25           4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

30           4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-methylester

35           4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester;

- 59 -

pyrimidin-2-yl)-benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoe-  
säuremethylester

5        4-(4-Phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoe-  
säuremethylester

10       4-(4-Phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

15       4-(4-Phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

20       4-(4-Phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

25       4-(4-Phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

30       4-(4-Phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
benzoesäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure-  
methylester

35       4-(4-Phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
benzoesäuremethylester;

- 61 -

- 4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. >250°;
- 5 4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. >250°;
- 4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 10 4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. 172°;
- 4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 15 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 20 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. 245°;
- 25 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 30 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. 257°;
- 35 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. >250°;



- 4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 5      4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 10      4-(4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure, F. >250°;
- 4-(4-Benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 15      4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure, F. > 270°;
- 20      4-(4-Benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 4-(4-Benzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 25      4-(4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure, F. 172°;
- 4-(4-Benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 30      4-(4-Benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 4-(4-Benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 35

- 65 -

- 4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 5 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 10 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 15 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 20 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 25 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 30 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 35

- 67 -

- 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 5 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 10 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 15 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 20 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 25 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 30 4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure
- 4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- 35

- 69 -

- 4-(4-Phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 5 4-(4-Phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 4-(4-Phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 10 4-(4-Phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 4-(4-Phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 15 4-(4-Phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 4-(4-Phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure;
- 20 4-(4-Phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoesäure.
- 25 Analog Beispiel 5 erhält man unter Verwendung von 3-Cyanbenzoesäuremethylester und anschließender Hydrolyse die Verbindung  
3-[4-(3,4-Methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure.
- 30 Beispiel 7
- Analog Beispiel 5 und 6 erhält man unter Verwendung der entsprechenden 4-Cyancyclohexancarbonsäureester die nachstehenden Carbonsäuren
- 35 4-[4-(3,4-Methylendioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;

- 71 -

- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, amorph;
- 5 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 10 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 15 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 20 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 25 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 30 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 35 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3,4-Dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;

- 73 -

- 4-(4-Benzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
cyclohexancarbonsäure;
- 5 4-(4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexan-  
carbonsäure;
- 4-(4-Benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexan-  
carbonsäure;
- 10 4-(4-Benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cy-  
clohexancarbonsäure;
- 15 4-(4-Benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexan-  
carbonsäure;
- 4-(4-Benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclo-  
hexancarbonsäure;
- 20 4-(4-Benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cy-  
clohexancarbonsäure;
- 4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]- cy-  
clohexancarbonsäure;
- 25 4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]- cy-  
clohexancarbonsäure;
- 30 4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 35 4-[4-(4-Fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-cyclohexancarbonsäure;

- 75 -

- 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
cyclohexancarbonsäure;
- 5      4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
cyclohexancarbonsäure;
- 10      4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-  
yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 15      4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cy-  
clohexancarbonsäure;
- 20      4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cy-  
clohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 25      4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 30      4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cy-  
clohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cy-  
clohexancarbonsäure;
- 35      4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cy-  
clohexancarbonsäure;

- 77 -

- 4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 5        4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 10       4-[4-(3,4-Methylendioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 15       4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 20       4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 25       4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 30       4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 35       4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-  
d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[4-(3,4-Ethylendioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;



- 79 -

4-(4-Phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
cyclohexancarbonsäure.

5      Beispiel 8

Eine Lösung von 4-[4-(3-Nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-benzoesäure in Methanol wird in Gegenwart von Raney-  
Nickel hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingengt.  
10      Man erhält nach Umkristallisation 4-[4-(3-Aminobenzylamino)-5-methyl-  
thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure.

Beispiel 9

15      Eine Lösung von 6 g 4-[4-(3-Aminobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-benzoesäure und 0,5 g Titan-tetrachlorid in 100 ml Methanol  
wird mit 1 ml frisch destilliertem Acetaldehyd versetzt. Anschließend gibt  
man 4 g Natriumcyanborhydrid dazu und rührt 30 Stunden. Man gibt halb-  
konzentrierte Salzsäure dazu, arbeitet wie üblich auf und erhält 4-[4-(3-N-  
20      Ethylaminobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
benzoesäure.

Beispiel 10

25      Analog Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-5,6,7,8-  
tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin

mit Piperazin-1-yl-essigsäureethylester

30      {4-[4-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure-  
ethylester und

mit Piperidin-4-yl-essigsäureethylester

35

- 01 -

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

**Beispiel D: Salbe**

30

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

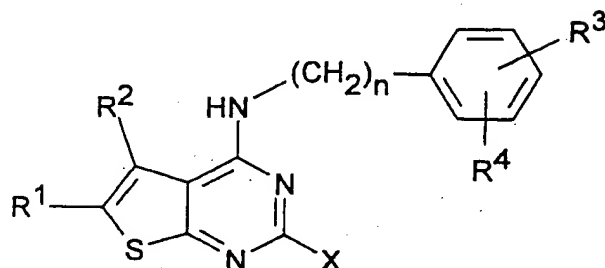
- 83 -

## Patentanspruch

## 1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl,  $CF_3$  oder Hal, wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

20

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA, NAA' oder Hal,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

25

X einen ein- oder zweifach durch  $R^5$  substituierten 5-7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen oder einen ein- oder zweifach durch  $R^5$  substituierten 5-7-gliedrigen ungesättigten oder gesättigten isocyclischen Ring,

30

$R^5$   $COOH$ ,  $COOA$ ,  $CONH_2$ ,  $CONAA'$ ,  $CONHA$ ,  $CN$ ,  $CH_2COOH$  oder  $CH_2CH_2COOH$ ,

A, A' jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

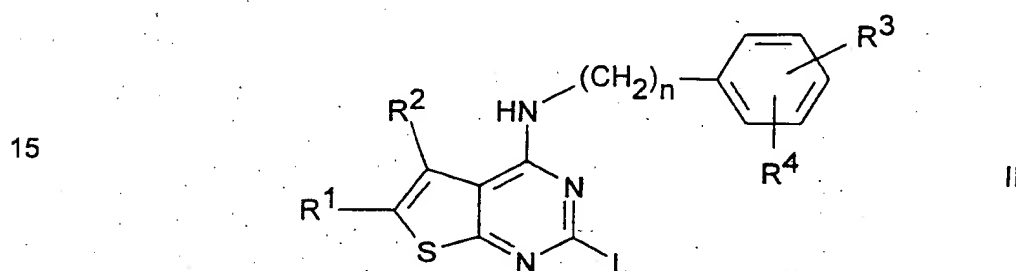
35

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

3. Verfahren zur Herstellung

- 5 a) von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, worin X einen ein- oder zweifach durch  $R^5$  substituierten gesättigten 5-7-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der über N gebunden ist,

10 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

20  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und n die angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, OH,  $\text{SCH}_3$  oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

25 mit einem ein- oder zweifach durch  $R^5$  substituierten gesättigten 5-7-gliedrigen heterocyclischen Ring,

worin  $R^5$  die angegebene Bedeutung hat,

30 umsetzt,

oder

- 35 b) von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, worin X einen ein- oder zweifach durch  $R^5$  substituierten un-

- 87 -

und/oder daß man eine saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Base in eines ihrer Salze überführt.

- 5 4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 10 5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 15 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten des Herzkreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.
- 20 7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.
- 25 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 30 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

35